



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença Hepática associada à Fibrose Quística

Sara Cristina Pinto Fernandes

Maio'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença Hepática associada à Fibrose Quística

Sara Cristina Pinto Fernandes

Orientado por:

Dr.ª Luísa Pereira

Maio'2017

Lista de acrónimos

ALT – Alanina aminotransferase

APRI – AST to Platelet Ratio Index

aPTT – Tempo de Tromboplastina Parcialmente activada

AST – Aspartato aminotransferase

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CMV – Citomegalovírus

DHC – Doença Hepática Crónica

DH-FQ – Doença Hepática associada à Fibrose Quística

EBV – Ebstein-Barr Virus

ECFS – European Cystic Fibrosis Society

FA – Fosfatase Alcalina

FQ – Fibrose Quística

GGT – Gamaglutamil transferase

HDL – High Density Lipoprotein

HHV-6 – Human Herpes Virus 6

INR – Razão Internacional Normalizada

LDL – Low Density Lipoprotein

LSM – Liver Stiffness Measurment

TP – Tempo de Protrombina

TE – Transient Elastography

TGF- β – Transforming Growth Factor β

UDCA - Ursodeoxycholic acid

VHA – Vírus Hepatite A

VHB – Vírus Hepatite B

VHC – Vírus Hepatite C

Resumo

A Doença Hepática associada à Fibrose Quística é uma morbidade crescente nos doentes com Fibrose Quística, manifestando-se ainda na idade pediátrica. É mais prevalente no sexo masculino e está associado às mutações severas (classe I-III) com insuficiência pancreática. O curso é frequentemente assintomático e, portanto, é importante o seguimento destes doentes por uma equipa multidisciplinar, com screening regular através de exame físico, exames laboratoriais e imagiológicos. Dada a pouca sensibilidade e especificidade dos exames na detecção precoce da doença, novos métodos não invasivos têm sido desenvolvidos nas últimas décadas, com resultados promissores nomeadamente no que toca ao Fibroscan. Desse modo poderão ser identificados os doentes que beneficiem de terapêutica dirigida, nomeadamente com UDCA 15-20 mg/kg/dia. Apenas uma pequena parcela de doentes (5-10%) desenvolve cirrose hepática e hipertensão portal.

Abstract

Liver disease associated with Cystic Fibrosis is an increasing morbidity in patients with this last pathology, manifesting itself from an early age. It is more prevalent among the male gender and frequently associated with severe mutations (class I-III) with pancreatic insufficiency. The course is often asymptomatic therefore enhancing the importance of a close follow up of these patients engaged by a multidisciplinary team, with regular screening through physical examination, laboratory and imaging exams. Given the low sensitivity and specificity of the tests preventing our early detection of the disease, new noninvasive methods have been developed in the past decades, with promising results particularly regarding the Fibroscan. Thus, patients who might benefit from receiving targeted therapy, namely with UDCA 15-20 mg/kg/day, can be promptly identified. Only a small percentage of patients (5-10%) develop cirrhosis and portal hypertension.

Palavras-chave: Fibrose Quística; Doença Hepática; Cirrose

Key-words: Cystic Fibrosis, Liver Disease; Cirrhosis

O Trabalho Final expressa a opinião do autor e não da FML.

Índice

Lista de acrónimos	3
Resumo/ Abstract	4
Índice	5
Índice de quadros	6
Índice de figuras	7
Introdução	8
Patogénese	10
Definição	12
Epidemiologia	14
Factores de risco	16
Diagnóstico/ Rastreio	18
Avaliação clínica	18
Avaliação laboratorial	18
Avaliação ecográfica	19
Biópsia hepática	21
Novos métodos não invasivos	21
Terapêutica	25
Considerações finais	27
Agradecimentos	27
Referências bibliográficas	28

Índice de quadros

Quadro 1. Sumário dos dados apresentados no relatório anual relativo a 2014 da European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Adaptado de ECFS Patient Registry. 2014. Annual Data Report [26].

Quadro 2. Classificação proposta para Doença Hepática associada à Fibrose Quística. Adaptado de Flass T, Narkewicz MR. (2013) *Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis; 12(2): 116-124. [6].

Quadro 3. Critérios diagnósticos de Doença Hepática associada à Fibrose Quística. Adaptado de Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. (2011). *Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease*. Journal of Cystic Fibrosis, Vol 10 Suppl 2, S29-S36. [5].

Quadro 4. Causas primárias de morte em doentes com Fibrose Quística em 2015. Adaptado de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015. Annual Data Report. Bethesda, Maryland ©2016 Cystic Fibrosis Foundation [1].

Quadro 5. Complicações associadas à Fibrose Quística, em 2015, por classe de mutação. Adaptado de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015. Annual Data Report. Bethesda, Maryland ©2016 Cystic Fibrosis Foundation [1].

Índice de figuras

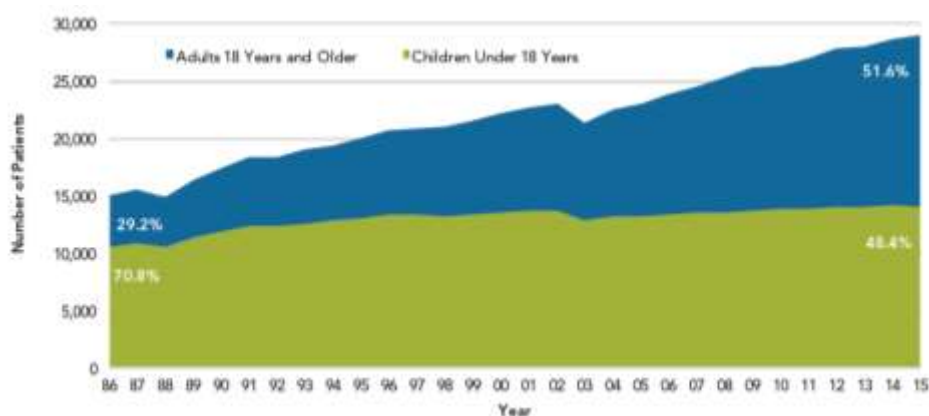
Figura 1. Epidemiologia dos doentes com Fibrose Quística entre 1986-2015, segundo a faixa etária. Retirado de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015. Annual Data Report. Bethesda, Maryland ©2016 Cystic Fibrosis Foundation [1].

Figura 2. Sumário dos resultados ecográficos e histológicos. Retirado de Mueller-Abt P, Frawley K, Greer R, Lewindon P. (2008). *Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease*. Journal of Cystic Fibrosis 7: 215–221 [11]

Introdução

A Fibrose Quística (FQ) é uma doença genética com padrão de transmissão autossómico recessivo e com uma incidência estimada de 1:3000 a 6000 recém-nascidos na raça caucasiana. [1] Desde Novembro de 2013, a Fibrose Quística passou a ser englobada no rastreio neonatal alargado em Portugal, inicialmente como projecto-piloto. Esta introdução acarretou uma grande vantagem para os doentes uma vez que o acompanhamento clínico precoce e rigoroso permite reduzir consideravelmente a frequência das complicações, assegurando ao doente uma melhor qualidade de vida. [27]

Dado o carácter multissistémico da doença, desde cedo se percebeu que os doentes beneficiariam de uma abordagem por uma equipa multidisciplinar em centros especializados. A identificação do gene CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) como defeito base da doença há quase 30 anos tem permitido substanciais avanços no leque terapêutico passível de ser oferecido aos doentes. Assim, tem-se observado uma melhoria progressiva da sobrevida e da qualidade de vida dos doentes. Ainda há poucas décadas eram raros os doentes que atingiam a idade adulta e actualmente, segundo estatísticas da Cystic Fibrosis Foundation relativas ao ano transacto, o número de crianças e adultos (> 18 anos) com o diagnóstico de FQ é equiparável (48.4% vs 51.6%, respectivamente). [1]



[1]

Fig. 1. Epidemiologia dos doentes com Fibrose Quística entre 1986-2015, segundo a faixa etária. Retirado de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015. Annual Data Report. Bethesda, Maryland ©2016 Cystic Fibrosis Foundation [1].

Estes dados foram consistentemente encontrados em registos de países europeus como é possível verificar no Quadro 1 onde são apresentadas as principais características dos doentes registados na European Cystic Fibrosis Society. Especificamente em Portugal, dos 295 doentes inscritos, 44,4% dos doentes são adultos. [26]

		Sexo feminino	Sexo masculino	Total
Doentes registados no ECFSPR	Nº	16856	18726	35582
	%	47,37%	52,63%	
Idade na altura do follow-up (em anos), vivos a 31/12/2014	Média	20	20,9	20,5
	Mediana	18	19,3	18,6
Doentes com > 18 anos, vivos a 31/12/2014	%	50,1%	53,3%	51,8%
Idade na altura do diagnóstico	Média (anos)	4,1	4,0	4,1
	Mediana (meses)	3,6	3,6	3,6
Doentes com pelo menos um alelo F508del	%	81,7%	81,5%	81,6%
Doentes com história de transplante pulmonar	Nº	841	860	1701
	%	5,5%	5,1%	5,3%
Doentes com história de transplante hepático	Nº	60	109	169
	%	0,4%	0,6%	0,5%
Doentes falecidos em 2014	Nº	203	183	386
	%	1,3%	1,0%	1,1%
Idade no óbito, em anos	Média	27,8	29,6	28,7
	Mediana	25	29	27

Quadro 1. Sumário dos dados apresentados no relatório anual relativo a 2014 da European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Adaptado de ECFS Patient Registry. 2014. Annual Data Report [26].

Nesta revisão sistemática, o tema de estudo será a Doença Hepática associada à Fibrose Quística pelo seu impacto na morbilidade e por vezes mortalidade destes doentes. [2, 7, 8]

Patogénese

Desde 1989, altura em que se descobriu o gene responsável pela Fibrose Quística, tem sido possível melhor perceber as bases moleculares e celulares da doença. O largo espectro de lesões hepáticas observado na FQ está associado ao defeito da proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), bem como à iatrogenia e à influência da doença sistémica. [5, 8]

O gene CFTR codifica uma proteína transportadora responsável pelo fluxo de cloro na membrana apical das células epiteliais. A sua expressão dá-se maioritariamente nas células das vias aéreas, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e sistema hepatobiliar. Em relação a este último tecido citado, a expressão dá-se especificamente ao nível dos ductos biliares (colangiócitos) intra e extra hepáticos e da vesícula biliar. [5, 8, 9]

A lesão hepática patognomónica da FQ associada à disfunção do CFTR é a cirrose biliar focal. [5, 8] Esta lesão, em 5-10% dos doentes, assume um carácter progressivo até ao estadio de cirrose biliar multifocal com hipertensão portal e complicações relacionadas. [5]

Em relação à fibrose periportal que se observa consistentemente, Lewindon et al. demonstraram que são os colangiócitos que produzem TGF- β em grande quantidade que por sua vez activa/estimula as células hepáticas estreladas para produzirem a matriz extracelular que dá origem à fibrose periportal. Os autores ressaltam também que este mecanismo é semelhante ao demonstrado na atresia biliar, apontando assim para a influência da colestase na patogénese da Doença Hepática associada à FQ. Contudo fica ainda por esclarecer qual o trigger para a produção de TGF- β pelos colangiócitos. [9]

A teoria mais aceite é a que defende que a ausência ou disfunção do CFTR resulta numa deficiente hidratação e alcalinização das secreções biliares, ficando as secreções mais concentradas/espessas e acidificadas, resultado num fluxo biliar deficiente que leva a obstrução biliar com colestase e acumulação de ácidos biliares que por sua vez despoletam os mecanismos acima descritos. [9]

Outra teoria é a de que o aumento da permeabilidade intestinal na FQ leva a translocação bacteriana para a circulação portal que despoleta processos inflamatórios e fibróticos. [6]

Acredita-se pois que mais estudos poderão esclarecer qual o mecanismo subjacente e explicar o porquê de só uma parcela de doentes expressarem a doença, possibilitando o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas.

A esteatose hepática é uma lesão frequentemente encontrada nos doentes com FQ mas não parece estar associado ao defeito da proteína CFTR. Tem sido associada a alterações nutricionais e do metabolismo dos lípidos observados na FQ. É considerada uma lesão benigna, sem relação com desenvolvimento posterior de cirrose hepática. [5]

Definição

A Doença Hepática associada à Fibrose Quística (DH-FQ) envolve diferentes manifestações desde o aumento das transaminases até à cirrose multilobular com hipertensão portal. [5]

Muitas definições têm sido utilizadas pelo que, em 2007, a CF Foundation reuniu um grupo de hepatologistas com o propósito de elaborar uma classificação do envolvimento hepático na FQ. Esta separa a cirrose hepática com e sem hipertensão portal das restantes formas de doença hepática. [6]

Classificação proposta para Doença Hepática associada à Fibrose Quística

1.	Doença hepática associada à Fibrose Quística com cirrose/hipertensão portal (documentada pelo exame clínico/imagiológico, histológico, laparoscópico)
2.	Envolvimento hepático sem cirrose/hipertensão portal consistente com, pelo menos, um dos seguintes:
	a. Elevação persistente ALT, AST, GGT superior a 2 vezes LSN
	b. Elevações intermitentes da ALT, AST, GGT
	c. Esteatose (avaliação histológica)
	d. Fibrose (avaliação histológica)
	e. Colangiopatia (baseado em ecografia, RMN, TC, CPRE)
	f. Alterações ecográficas não consistentes com cirrose
3.	Diagnóstico pré-clínico: sem evidência de doença hepática no exame físico, imagiológico ou laboratorial.

Quadro 2. Classificação proposta para Doença Hepática associada à Fibrose Quística. Adaptado de Flass T, Narkewicz MR. (2013) *Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis; 12(2): 116-124. [6]. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gamaglutamil transferase; LSN: limite superior do normal; RMN: ressonância magnética; TC – tomografia computadorizada; CPRE – colangiopancreatografia retrógrada endoscópica;

Tendo em conta a importância de detectar a DH-FQ num estadio precoce, o largo espectro de alterações e a pouca sensibilidade e especificidade dos métodos actualmente disponíveis, Debray et al. sugerem que devemos considerar DH-FQ quando dois ou mais dos seguintes critérios sejam identificados: [5]

Critérios diagnósticos de Doença Hepática associada à Fibrose Quística	
1.	Alterações no exame objectivo:
	a. Hepatomegalia - definida como um aumento do eixo hepático relativamente ao normal segundo a idade ou bordo hepático palpável 2 cm abaixo do rebordo costal ao nível da LMC direita;
	b. Esplenomegalia confirmada por ecografia, tendo em conta os valores de referência para cada idade.
2.	Alterações analíticas
	a. Elevação da ALT, AST, GGT superior a 2 vezes LSN em, pelo menos, 3 medicações consecutivas em 12 meses;
	b. Exclusão de outras causas de DHC.
3.	Alterações ecográficas
	a. Evidência de envolvimento hepático (ecogenicidade aumentada/heterogénea, bordos irregulares, nodularidade);
	b. Hipertensão portal (esplenomegalia, veias colaterais dilatadas, ascite).

Quadro 3. Critérios diagnósticos de Doença Hepática associada à Fibrose Quística.

Adaptado de Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. (2011). *Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease*. Journal of Cystic Fibrosis, Vol 10 Suppl 2, S29-S36. [5]. LMC – linha médio-clavicular; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gamaglutamil transferase; LSN: limite superior do normal; DHC – doença hepática crónica.

Epidemiologia

Como descrito anteriormente, a doença hepática é uma complicação conhecida da Fibrose Quística. É a terceira principal causa de morte, atrás das causas pulmonares e relacionadas com transplante, sendo responsável por cerca de 3% da mortalidade associada à FQ. [1]

Causas primárias de morte em doentes com Fibrose Quística em 2015

Causa		Nº indivíduos	Percentagem (%)
1.	Respiratória/cardiorrespiratória	289	64,5
2.	Relacionada com transplante	86	19,2
	a. Bronquiolite obliterante	34	7.6
	b. Outro	52	11.6
3.	Outra causa	35	7.8
4.	Desconhecida	19	4.2
5.	Doença hepática/ falência hepática	15	3.3

Quadro 4. Causas primárias de morte em doentes com Fibrose Quística em 2015.

Adaptado de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015. Annual Data Report. Bethesda, Maryland ©2016 Cystic Fibrosis Foundation [1].

Nos últimos anos, vários estudos têm sido desenvolvidos no sentido de identificar a prevalência da doença hepática. Dado a heterogeneidade das definições usadas pelos diferentes grupos de investigadores, é ainda pouco claro qual a prevalência real.

Num estudo prospetivo, Colombo et al. observaram 177 pacientes durante uma média de 14 anos. A incidência de doença hepática foi de 27%. [2] Lamireau et al., num estudo longitudinal, utilizando uma definição mais alargada de DH-FQ, avaliaram 241 pacientes com follow-up médio de 9,8 anos e reportaram uma prevalência de 35%. [3]. Na grande maioria dos doentes (+- 90%) o diagnóstico ficou estabelecido na primeira década de vida, sem picos de incidência durante a puberdade e sem aumento da prevalência com o aumento da longevidade. [2,3,4]. Bhardwaj et al, num estudo retrospectivo envolvendo 283 doentes, reportaram uma incidência de 17,6%, em que 93% dos doentes com DH-FQ tinham <18 anos na altura do diagnóstico, com um

decréscimo significativo (10% por ano) do risco de desenvolver doença com o avançar da idade do doente, sendo raro o diagnóstico após os 18 anos. [7]

Em Portugal, segundo dados da ECFS relativos a 2014, a incidência de doença hepática sem cirrose associada foi de 20,16%. [26].

Apenas 5-10% doentes com FQ desenvolvem cirrose multilobular [2,3,5]. A idade média de diagnóstico de DH-FQ grave com hipertensão portal é entre os 10 e 12 anos. [4] Relativamente às complicações, uma revisão de 12 artigos envolvendo 4446 doentes estimou que 4.2% doentes com FQ desenvolvem hipertensão portal e 2.4% desenvolvem varizes esofágicas. [6] Hiperesplenismo com trombocitopenia é um achado comum em doentes com hipertensão portal. [4]

Por outro lado, a função sintética hepática fica preservada até um estadio muito tardio da doença na maioria dos doentes com DH-FQ pelo que a insuficiência hepática é um achado raro na idade pediátrica. [4] Ocorre em apenas 10% dos doentes com DH-FQ grave. [6,7]

Factores de risco

Tendo em conta que apenas 5-10% dos doentes com FQ apresentam doença hepática clinicamente significativa com cirrose hepática e hipertensão portal [5], muitos têm sido os trabalhos desenvolvidos com o intuito de encontrar factores de risco associados à DH-FQ de maneira a seleccionar os doentes para um seguimento mais apertado, tendo em vista um diagnóstico precoce da doença e o início terapêutica dirigida de maneira a atrasar a progressão da doença.

O género masculino e as mutações severas, classe I – III, com perda completa da função do CFTR e insuficiência pancreática, têm sido os dados mais consistentemente associados à DH-FQ, como factores de risco independentes. [1,2,3,4,10] Bartlett et al. apontam ainda que, além do diagnóstico ser mais comum no género masculino, o diagnóstico é estabelecido numa idade mais precoce comparativamente ao género feminino [4]. No que diz respeito às mutações do CFTR, adiantam que nenhum genótipo em específico está correlacionada com maior risco de DH-FQ mas as mutações com função residual de CFTR (com suficiência pancreática) são pouco frequentes. [4]

Complicações associadas à Fibrose Quística, em 2015, por classe de mutação		
	Mutação classe I-III (%)	Mutação classe IV-V (%)
Nº de indivíduos	20157	31000
Sem complicações	10,6	18,2
Complicações hepatobiliares		
Litíase vesicular	0,6	0,4
Litíase vesicular associado a intervenção	0,7	0,8
Doença hepática cirrótica	3,1	0,6
Doença hepática não cirrótica	6,5	1,7
Esteatose hepática	0,7	0,3
Outra doença hepática	4,2	1,3

Quadro 5. Complicações associadas à Fibrose Quística, em 2015, por classe de mutação. Adaptado de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015. Annual Data Report. Bethesda, Maryland ©2016 Cystic Fibrosis Foundation [1].

Colombo et al, descreveram também o ileus meconial como factor de risco, aumentando em 5 vezes o risco de desenvolver DH-FQ. [2] Contudo estas conclusões não foram confirmadas em outros estudos. [3,4]

Bartlett et al, testaram ainda 9 polimorfismos genéticos previamente identificados como potenciais genes modificadores em 2 populações. O estudo demonstrou que apenas o alelo Z da SERPINA 1 é efectivamente um gene modificador com aumento da prevalência de DH-FQ grave em doentes portadores. Esta mutação condiciona uma acumulação da proteína α 1-antitripsina alterada nos hepatócitos que, em conjunto com os colangiócitos deficientes em CFTR, estimulam as células hepáticas estreladas como descrito em cima. [4]

Este polimorfismo foi identificado apenas numa pequena parcela dos doentes estudados com DH-FQ severa. Ainda assim os autores levantam assim a hipótese de este gene ser integrado no rastreio neonatal após confirmação do diagnóstico de FQ. [4]

Diagnóstico/ Rastreio

A Doença Hepática associada à Fibrose Quística, na grande maioria dos casos, tem uma progressão assintomática até estádios avançados, altura em que se identificam alterações difusas e exuberantes. Um screening anual para DH-FQ com avaliação dos itens sugeridos como critérios diagnósticos – exame objectivo, avaliação laboratorial e avaliação ecográfica – é importante para detectar os doentes em estadio pré-sintomático pois é nesta fase que o tratamento será mais eficaz. [5]

De ressaltar que o método “gold standard” para o diagnóstico é a biópsia hepática mas, como veremos mais à frente, este método é invasivo e não é isento de riscos pelo que tem sido cada vez mais usado em última instância. [5]

1. Avaliação clínica

O exame físico abdominal deve ser completo e minucioso, passando por todos os passos – inspecção, auscultação, percussão e palpação. A hepatomegalia deve ser pesquisada tendo em conta os valores de normalidade para a idade do doente. [5]

É de salientar que as características se alteram com a progressão da doença sendo que, no estadio de cirrose multilobular, é frequente encontrar à palpação um fígado firme e nodular, com aumento limitado ao lobo esquerdo que por sua vez faz protusão ao nível do epigastro, associado a esplenomegalia que pode causar desconforto/dor abdominal. [6]

Também os sinais de doença hepática crónica e hipertensão portal devem ser pesquisados nomeadamente circulação colateral visível, aranhas vasculares, eritema palmar, flapping, ascite e icterícia. [6]

2. Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial hepática deve incluir o doseamento sérico de ALT, AST, GGT, FA e bilirrubina total. [5]

Num estudo longitudinal com 250 crianças diagnosticadas com Fibrose Quística pelo rastreio neonatal e seguidas até aos 20 anos de idade, detectou-se que 90% teve pelo menos 1 elevação ALT e 30% tinha elevação persistente da ALT [6]. Também Bhadwaj et al. que observaram que 65.4% dos doentes tinham alguma anormalidade nas

provas hepáticas (e de entre estes 84,2% tinham <18 anos), sendo que apenas ¼ evoluiu para doença hepática. [7]

O aumento das enzimas hepáticas, além de ser comum nos doentes com FQ, também se pode verificar no contexto de subnutrição, deficiências nutricionais específicas, toxicidade dos fármacos e outras doenças intercorrentes. [20]

Assim, estes marcadores são pouco sensíveis e pouco específicos e têm um fraco valor preditivo da severidade da doença hepática e hipertensão portal na DH-FQ. [4]

A avaliação laboratorial também deve focar outras etiologias de doença hepática, aguda e crónica, nomeadamente hepatite viral – VHA, VHB, VHC, EBV, CMV, adenovírus, HHV-6 e parvovírus –, deficiência de α 1-antitripsina, doença de Wilson, hemocromatose, hepatite auto-imune e doença celíaca. [5]

A função de síntese hepática deve ser avaliada através do doseamento sérico das proteínas totais, albumina, TP, INR, aPTT, colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos. Contudo, na grande maioria dos casos, a função sintética do fígado mantém-se preservada até estadios tardios da doença. [6, 7]

3. Avaliação ecográfica

A ecografia é um método amplamente utilizado para a avaliação das doenças hepáticas. É um método que apresenta vantagens, nomeadamente o facto de ser não invasivo, facilmente acessível, de baixo custo; também não requer sedação, uso de contraste ou radiação ionizada, sendo estas características particularmente relevantes quando falamos de crianças/adolescentes. Tendo em conta a radiação envolvida a tomografia computadorizada é um método actualmente que tende a ser pouco utilizado na população pediátrica; a ressonância magnética poderá ser útil uma vez que permite uma boa visualização e definição da árvore biliar, a discriminação entre esteatose e fibrose e alguma informação específica sobre a natureza da lesão. Contudo é um método dispendioso. [5]

Mueller-Abt et al. propuseram-se a comparar os achados ecográficos com os resultados histológicos de 30 crianças com FQ submetidas a biópsia hepática ecoguiada por suspeita de DH-FQ, com intervalo médio de quarenta e dois dias entre os dois exames. Ecograficamente, 12 dos 30 doentes foram classificados como normal, sem

anormalidades ecográficas sugestivas de doença hepática, sendo que, de entre esses, 4/12 tinham avaliação histológica normal (score Scheuer 0), 6/12 tinham fibrose ligeira a moderada (score Scheuer 1 ou 2) e os restantes 2/12 apresentavam fibrose avançada. [11]

Assim, a sensibilidade da ecografia para detectar histologia normal foi de 57%, a especificidade de 65% e o valor preditivo positivo de 33%, pelo que se concluiu que a exclusão de DH-FQ em estadio precoce não pode ser feita através de ecografia. [11]

Pelo contrário, existe uma associação estatisticamente significativa entre achados ecográficos e histológicos em estadios avançados da DH-FQ (p value 0.04), com sensibilidade ecográfica para detectar fibrose ou cirrose de 55%, especificidade de 84% e valor preditivo positivo de 67%. Especificamente a nodularidade e a esplenomegalia parecem ser marcadores fidedignos de fibrose avançada e de hipertensão portal. [11]

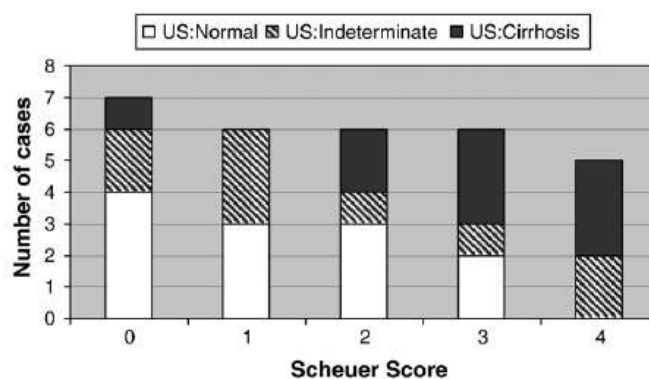


Fig. 2. Sumário dos resultados ecográficos e histológicos. Retirado de Mueller-Abt P, Frawley K, Greer R, Lewindon P. (2008). *Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease*. Journal of Cystic Fibrosis 7: 215–221 [11]

Tendo em conta as vantagens e desvantagens deste método, a ecografia continua a ser um exame recomendado na avaliação dos doentes com suspeita de DH-FQ. [5] Contudo, deve ser cuidadosamente interpretado e integrado com os outros exames complementares de diagnóstico. Novos métodos têm sido desenvolvidos na tentativa de colmatar as falhas de sensibilidade e especificidade destes métodos.

4. Biópsia hepática

A biópsia hepática é o método “gold standard” para o diagnóstico de várias doenças hepáticas crónicas. Na Fibrose Quística, quando realizada, fornece importantes informações acerca do tipo de lesão predominante (esteatose vs. cirrose biliar focal) e a sua extensão. [5] Lewindon et al., demonstraram também que a fibrose hepática está relacionada com o desenvolvimento de doença hepática clinicamente significativa. [21]

Contudo a sua indicação deve ser limitada pois é um método invasivo, associado a riscos particularmente importantes na idade pediátrica nomeadamente desconforto, complicações associadas à sedação, hemorragia, infecção, erros de amostra e variabilidade inter-observadores. [19]

Especificamente na DH-FQ, devido ao carácter focal e distribuição heterogénea da fibrose, os resultados histológicos podem subestimar o estadio da doença [19], sendo por isso recomendado uma biópsia “dual-pass” para optimização dos resultados. [21]

5. Novos métodos não invasivos

Como descrito no texto acima, os métodos actualmente utilizados têm baixa sensibilidade e especificidade nos estadios iniciais da DH-FQ pelo que, na última década, tem sido muita a procura por novos métodos não invasivos.

a. APRI – [Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index]

O APRI score é um biomarcador simples, desenvolvido com base na progressão da doença hepática, baseado em testes laboratoriais que reflectem lesão hepatocelular e desenvolvimento precoce de hipertensão portal, nomeadamente AST e plaquetas. Tem sido utilizado em crianças infectadas com VHB, VHC e atresia biliar. [19]

Leung et al., num estudo retrospectivo que envolveu 171 doentes com FQ, avaliaram o potencial deste biomarcador como preditor de DH-FQ, tendo a biópsia hepática como método comparativo. [19]

Os autores descrevem que um APRI score > 0.264 tem uma sensibilidade de 73,1% e especificidade de 70,1% em detectar DH-FQ; também os valores APRI médios encontrados em doentes no estadio histológico F0 foram estatisticamente superiores aos doentes sem DH-FQ. O mesmo se verificou quando se compararam os estadios F1 e F3/4, sendo que um APRI score > 0.462 demonstrou uma sensibilidade de 73,3% e especificidade de 72,2% em detectar fibrose severa. [19]

Por fim conclui-se que o número de plaquetas é inferior quando há hipertensão portal comparativamente aos doentes sem hipertensão portal. [19]

b. FibroScan – Transiente Elastography (TE)

A evolução/progressão da doença hepática crónica, independentemente da etiologia, resulta em fibrose e posteriormente cirrose hepática, com complicações potencialmente letais. Assim, a quantificação de fibrose hepática dá importantes informações acerca do estadio de doença hepática e possibilita uma actuação precoce com o intuito de impedir ou atrasar a progressão para a cirrose. [12]

O FibroScan (Echosens, Paris, France) é um método recente baseado na elastografia transitória, que mede a rigidez/fibrose hepática de uma maneira não invasiva, rápida, fácil de executar, indolor e reprodutível (reduzida variabilidade inter-observadores). Vários estudos demonstraram que os valores encontrados por esta técnica se correlacionam com o estadio de fibrose hepática estimado por biópsia hepática em várias DHC, particularmente VHC, VHB, esteatohepatite alcoólica e não alcoólica, hemocromatose e doenças biliares, com precisão de 90%. [12,13]

Lédinghen et al. provaram ainda que esta técnica pode também ser aplicada a crianças e adolescentes, dos 2 meses aos 20 anos, sendo contudo necessário aplicar uma sonda específica adequada. [13]

Especificamente no que diz respeito à DH-FQ, muitos têm sido os estudos desenvolvidos. [14,15,16,17,18]. Kitson et al., num estudo prospectivo caso-controlo com 50 adultos entre 2009-2010, encontraram um LSM (liver stiffness measurement) médio significativamente superior nos doentes com DH-FQ comparativamente aos sem DH-FQ (8.1 kPa vs. 5.0 kPa), com uma área sob a curva para previsão de DH-FQ de

0.87, tendo sido proposto um cut-off para DH-FQ de 6.8 kPa, com sensibilidade de 76% e especificidade de 92%. [17]

Posteriormente, Biervliet et al., num estudo retrospectivo com 150 doentes, entre os 9-24 anos, avaliaram o impacto de avaliações seriadas com FibroScan (média 3 medições com 1 ano de intervalo). Consistentemente com artigos prévios, estes autores reportaram que existe uma diferença estatisticamente significativa nos valores de LSM de doentes com e sem DH-FQ (14 kPa vs. 4.6 kPa). Neste estudo foi ainda aplicado o cut-off de 6.8 kPa previamente proposto, tendo sido encontrada uma sensibilidade de 91.5% e especificidade de 91.7%. Mais ainda, quando avaliados os doentes com maior risco de desenvolver DH-FQ (<14 anos), os valores encontrados foram valor preditivo positivo de 91,7% e valor preditivo negativo de 98%. Tendo em conta o achado de que os valores de LSM se correlacionam com a idade, propuseram assim que o cut-off de 6.8 kPa não é adequado para adultos. Durante o tempo do estudo, observou-se ainda um aumento progressivo dos valores nas medições de TE nos doentes que desenvolveram DH-FQ. [18]

Outro achado consistente em vários artigos tem sido o de que os doentes com DH-FQ grave, com hipertensão portal, apresentam valores de LSM superiores comparando com DH-FQ sem hipertensão portal (15.7 kPa vs. 7.5 kPa). [17]. Também Aqul et al., num estudo observacional com 249 doentes, encontraram um LSM médio dos doentes com DH-FQ grave com hipertensão portal de 15.6 kPa. [14] Em relação às varizes esofágicas, Kitson et al. encontraram um valor médio de LSM superior em doentes com varizes esofágicas comprovadas por Endoscopia Digestiva Alta. [17]

No estudo supracitado, vários métodos não invasivos foram testados e comparados e concluiu-se que LSM é um preditor independente de DH-FQ, superior aos outros métodos. [17] Aqul et al., encontraram que FibroScan é superior ao APRI score a detectar hipertensão portal. [14]

Uma das limitações dos estudos até à data é a falta de correlação dos dados de LSM com achados histológicos. Contudo, tem sido levantada a questão se será eticamente correcto submeter os doentes a um procedimento invasivo como a biópsia hepática tendo em conta os excelentes resultados encontrados consistentemente. [14]

Para já estão em curso estudos prospectivos, com populações maiores, medições mais frequentes e com mais doentes em idades mais precoces com sondas pediátricas (risco de desenvolver doença é superior até aos 10 anos) de maneira a serem validados os cut-offs propostos e a sua utilização na monitorização da progressão da DH-FQ. [14]

Assim, parece ser um método promissor no auxílio ao diagnóstico de DH-FQ.

Terapêutica

Como já tem sido focado ao longo do trabalho, um dos grandes objectivos da detecção precoce da Doença Hepática associada à Fibrose Quística é a possibilidade de iniciar terapêutica dirigida com o intuito de atrasar a sua progressão, sendo que, actualmente, o ácido ursodesoxicólico (em inglês, ursodeoxycholic acid – UDCA) é o único tratamento disponível dirigido para esse efeito. [5, 6]

Adicionalmente devem ser tomadas outras medidas gerais como optimização do estado nutricional e da função pulmonar, evicção de fármacos hepatotóxicos e do álcool, imunização contra VHA e VHB. Em doente com hipertensão portal, os anti-inflamatórios não esteróides devem ser evitados devido ao alto risco de hemorragia digestiva. [6].

O UDCA é um ácido biliar hidrofílico que promove a diminuição da viscosidade da bÍlis, prevenindo a obstrução dos ductos biliares pelas secreções alteradas características da FQ [22, 24], substituição de ácidos biliares tóxicos e estimulação da secreção de bicarbonato no trato biliar com alcalinização das secreções. [6, 23] Já em 1996, Colombo et al., desenvolveram um estudo controlado, duplamente cego, multicêntrico para avaliar a eficácia deste tratamento e encontraram que a administração de UDCA melhora os indicadores bioquímicos de lesão hepática, sem efeitos adversos de relevo. [22] Estes dados foram consistentemente reportados em outros estudos, nomeadamente por Desmond et al. [23].

Por outro lado, é ainda questão de debate se este tratamento efectivamente atrasa/reverte a progressão da fibrose hepática.

Muito recentemente, van der Feen et al. propuseram-se a avaliar essa mesma questão através de um estudo observacional de avaliações seriadas da fibrose hepática por FibroScan de dois grupos de doentes: um grupo de controlo com 73 doentes; outro grupo sob terapêutica com UDCA na dose de 15-20 mg/kg/dia (32 doentes). No grupo controlo, o valor médio de LSM foi de 4.1 kPA, com um aumento anual médio de 0.19 kPA/ano. No grupo sob terapêutica, particularmente o subgrupo de doentes que preenchiam os critérios de Colombo para DH-FQ e que não apresentavam critérios de cirrose hepática no início do estudo, os resultados demonstraram um decréscimo anual de LSM de 0.70 kPA/ano, resultado estatisticamente significativo. Daqui concluiu-se

que, se iniciado precocemente, a terapêutica com UDCA pode efectivamente reduzir a rigidez/fibrose hepática, prevenindo a progressão para o estadio de cirrose hepática. [23]

São ainda necessários estudos alargados, de natureza prospectiva, idealmente randomizados, para validação destes resultados, bem como para apreciação do impacto nos outcomes a longo prazo – mortalidade e transplante hepático. [23]

Em relação aos efeitos adversos desta terapêutica, uma das questões levantadas tem a ver com a alteração da composição dos ácidos biliares, numa perspectiva do aumento de ácidos biliares hidrofóbicos, tóxicos, como sendo o ácido litocólico (em inglês, lithocholic acid – LCA). Colombo et al. exploraram esta questão, tendo excluído esta hipótese no que concerne à DH-FQ. [25]

Tendo por base o exposto, e segundo Colombo et al., está recomendado que os doentes com DH-FQ devem iniciar terapêutica com UDCA na dose diária de 20 mg/kg, num esquema de 2-3 tomas/dia. Este esquema tende a ser mais efectivo devido à incompleta absorção intestinal. Está também preconizado uma reavaliação analítica passados 3-6 meses do início da terapêutica. [5]

Considerações finais

A Doença Hepática associada à Fibrose Quística manifesta-se na idade pediátrica, é mais prevalente no sexo masculino e está associada a fenótipos de doença severos. O curso é frequentemente assintomático e, portanto, é importante o seguimento destes doentes por uma equipa multidisciplinar, com screening regular. Novos métodos não invasivos têm sido desenvolvidos nas últimas décadas. A terapêutica dirigida actualmente disponível é o UDCA 15-20 mg/kg/dia. Apenas uma pequena parcela de doentes (5-10%) desenvolve cirrose hepática e hipertensão portal.

Agradecimentos

À Dr.^a Luísa Pereira pela orientação e disponibilidade prestadas ao longo da elaboração deste Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina.

À minha família e amigos pelo apoio e carinho demonstrado.

Referências

- [1] Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015. Annual Data Report. Bethesda, Maryland ©2016 Cystic Fibrosis Foundation
- [2] Colombo C, Batezzati PM, Crosignani A et al. (2002). *Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors and outcome*. Hepatology, 36: 1374-1382
- [3] Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. (2004). *Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study*. Journal of Hepatology 41, 920-925
- [4] Bartlett J, Friedman K, Ling S, Pace R, Bell S, Colombo C, et al. (2009). *Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis*. JAMA; 302 (10): 1076-1083
- [5] Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. (2011). *Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease*. Journal of Cystic Fibrosis, Vol 10 Suppl 2, S29-S36
- [6] Flass T, Narkewicz MR. (2013) *Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis; 12(2): 116-124
- [7] Bhardwaj S, Canlas K, Kahi C, Temkit M, et al.(2009) *Hepatobiliary abnormalities and disease in cystic fibrosis – epidemiology and outcomes through adulthood*. J Clin Gastroenterol 43: 858-864
- [8] Colombo C, Battezzati PM (2004). *Liver involvement in cystic fibrosis: primary organ damage or innocent bystander?* Journal of Hepatology 41, 1041-1044
- [9] Lewindon PJ, Pereira TN, Hoskins AC, et al. (2002). *The role of hepatic stellate cells and transforming growth factor- β 1 in cystic fibrosis liver disease*. American Journal of Pathology, Vol. 160, no. 5
- [10] Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. (2006). *Liver Disease in Cystic Fibrosis*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 43, S49-S55

- [11] Mueller-Abt P, Frawley K, Greer R, Lewindon P. (2008). *Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease*. Journal of Cystic Fibrosis 7: 215–221
- [12] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, et al. (2003). *Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis*. Ultrasound in Med. & Biol., Vol 29, N° 12, pp 1705-1713
- [13] Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissox L, Fournier C, et al. (2007). *Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 45: 433-450
- [14] Aqul A, Jonas MM, Harney S, Raza R, Sawicki GS, Mitchell PD, Fawaz R. (2015). *Correlation of transient elastography with severity of cystic fibrosis related liver disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
- [15] Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, Eickmeier O, et al. (2013) *Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis 12, 431-439
- [16] Witters P, De Boeck K, Dupont L, Proesmans M, et al. (2009). *Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease*. Journal of Cystic Fibrosis 8, 392-399
- [17] Kitson MT, Kemp WW, Iser DM, Paul E, Wilson JW, Robert SK. (2013). *Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease*. Liver International. 33: 698-705
- [18] Van Biervliet S, Verdiervel H, Velde SV, et al. (2016). *Longitudinal transient elastography measurements used in follow-up for patients with cystic fibrosis*. Ultrasound in Med&Biol. Vol 42, pp 848-854
- [19] Leung D, Khan M, Minard C, Guffey D, Ramm L, et al. (2015). *Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio and Fibrosis-4 as Biomarkers in Biopsy-Validated Pediatric Cystic Fibrosis Liver Disease*. Hepatology 62:1576-1583.

- [20] Woodruff S, Sontag M, Accurso F, Sokol R, Narkewicz M. (2016). *Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen*. Journal of Cystic Fibrosis
- [21] Lewindon P, Shepherd R, Walsh M, Greer R, et al. (2011). *Importance of Hepatic Fibrosis in Cystic Fibrosis and the Predictive value of Liver Biopsy*. Hepatology 53: 193-201
- [22] Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta AM. (1996). *Ursodeoxycholic Acid for Liver disease associated with Cystic Fibrosis: a double-blind multicenter trial*. Hepatology 23: 1484-1490
- [23] van der Feen C, van der Doef H, van der Ent C, Houwen R. (2016). *Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients*. Journal of Cystic Fibrosis
- [24] Desmond CP, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts SK. (2007). *The benign course of liver disease in adults with Cystic Fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid*. Liver Int 27: 1402-1408
- [25] Colombo C, Crosignani A, Alicandro G, Zhang W, Biffi A, Motta V, et al. (2016). *Long-term ursodeoxycholic acid therapy does not alter lithocholic acid levels in patients with Cystic Fibrosis with associated Liver Disease*. The Journal of Pediatrics
- [26] European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Report 2014. Zolin A, McKone EF, van Rens J et al.
- [27] Vilarinho, L.; Costa, P.; Diogo, L. (2015). *Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2014*. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge